

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
22 novembre 2001 (22.11.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/87835 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 209/42, A61K 31/475, A61P 9/12

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/02167

(22) Date de dépôt international : 6 juillet 2001 (06.07.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/08793 6 juillet 2000 (06.07.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LES  
LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 1, rue Carle  
Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **PFEIF-  
FER, Bruno** [FR/FR]; 47, rue Ernest Renan, F-95320  
Saint Leu la Forêt (FR). **GINOT, Yves-Michel** [FR/FR]; 8,  
quai Saint Laurent, F-45000 Orléans (FR). **COQUEREL,  
Gérard** [FR/FR]; 192, rue de l'Eglise, F-76520 Boos  
(FR). **BEILLES, Stéphane** [FR/FR]; 35, place de la Basse  
Vieille Tour, F-76000 Rouen (FR).

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES  
SERVIER**; Département Brevets/Fontanes, 1, rue Carle  
Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

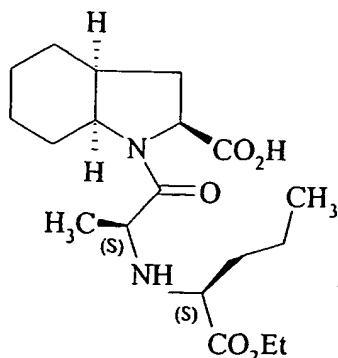
**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues
- sur requête du déposant, avant l'expiration du délai men-  
tionné à l'article 21.2)a)

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: A CRYSTALLINE FORM OF PERINDOPRIL TERT-BUTYLAMINE SALT

(54) Titre : FORME CRISTALLINE  $\alpha$  DU SEL DE TERT-BUTYLAMINE DU PERINDOPRIL



tBuNH<sub>2</sub> (I)

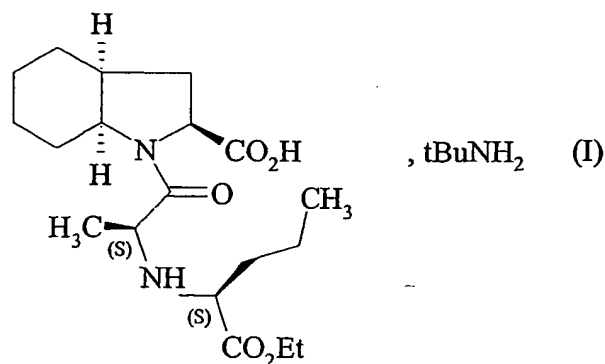
(57) Abstract: The invention concerns  $\alpha$  crystalline form  
of the compound of formula (I), characterised by its X-ray  
diffraction pattern on powder. The invention is useful for  
preparing medicines.

(57) Abrégé : Forme cristalline  $\alpha$  du composé de formule (I),  
caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre.  
Médicaments.

WO 01/87835 A1

## FORME CRISTALLINE ALPHA DU SEL DE TERT-BUTYLAMINE DU PERINDOPRIL

La présente invention concerne une nouvelle forme cristalline  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril de formule (I) :



son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

- 5 Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir
- 10 la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif. Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

- 15 Compte tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était primordial de l'obtenir avec une excellente pureté. Il était également important de pouvoir le synthétiser selon un procédé facilement transposable à l'échelle industrielle, et notamment sous une forme

permettant une filtration et un séchage rapides. Enfin, cette forme devait être parfaitement reproductible, facilement formulée et suffisamment stable pour autoriser son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

- 5 Le brevet EP 0 308 341 décrit un procédé de synthèse industrielle du perindopril. Cependant, ce document ne précise pas les conditions d'obtention du perindopril sous une forme présentant ces caractéristiques de manière reproductible.

- 10 La demanderesse a présentement trouvé qu'un sel particulier du perindopril, le sel de tert-butylamine, pouvait être obtenu sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant notamment des caractéristiques intéressantes de filtration, de séchage et de facilité de formulation.

- 15 Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline  $\alpha$  du composé de formule (I), caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire  $d$ , d'angle de Bragg  $2\theta$ , d'intensité et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

Angle $2\theta$ (°)	Distance inter-réticulaire $d$ (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
7,680	11,50	390	8,8
8,144	10,85	230	5,2
9,037	9,78	4410	100
10,947	8,08	182	4,1
13,150	6,73	82	1,9
13,687	6,46	83	1,9
14,627	6,05	582	13,2
15,412	5,74	770	17,5
16,573	5,34	1115	25,3
17,357	5,10	340	7,7
18,109	4,89	193	4,4
19,922	4,45	306	6,9
20,609	4,31	375	8,5
21,412	4,15	226	5,1

21,832	4,07	217	4,9
22,158	4,01	483	11
22,588	3,93	386	8,8
23,323	3,81	107	2,4
24,200	3,67	448	10,2
24,727	3,60	137	3,1
25,957	3,43	125	2,8
26,932	3,31	75	1,7
27,836	3,20	197	4,5
28,966	3,08	129	2,9
29,213	3,05	117	2,7

L'invention s'étend également au procédé de préparation de la forme cristalline  $\alpha$  du composé de formule (I), caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle, puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète.

- 5
  - Dans le procédé de cristallisation selon l'invention, on peut utiliser le composé de formule (I) obtenu par n'importe quel procédé. Avantageusement, on utilise le composé de formule (I) obtenu par le procédé de préparation décrit dans le brevet EP 0 308 341.
  - La concentration du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle est préférentiellement comprise entre 70 et 90 g/l.
- 10
  - Avantageusement, la solution du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle à reflux est d'abord refroidie jusqu'à une température comprise entre 55 et 65°C à un rythme compris entre 5 et 10°C/h, préférentiellement entre 6 et 8°C/h, puis jusqu'à température ambiante.
  - La solution peut être avantageusementensemencée pendant l'étape de refroidissement
- 15
  - à une température comprise entre 76 et 65 °C.
  - Le sel de tert-butylamine du perindopril qui est ainsi obtenu se présente sous la forme de bâtonnets individualisés de 0,2 mm de long environ. Cette distribution homogène a

pour avantage de permettre une filtration et un séchage particulièrement rapides et efficaces, ainsi que la préparation de formulations pharmaceutiques ayant une composition constante et reproductible, ce qui est particulièrement avantageux lorsque ces formulations sont destinées à l'administration orale.

- 5      • La forme ainsi obtenue est suffisamment stable pour autoriser son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

10      L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline  $\alpha$  du composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, 15 les suspensions buvables, etc.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 1 à 500 mg par jour en une ou plusieurs prises.

20      Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent également contenir un diurétique comme l'indapamide.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Le spectre de diffraction X sur poudre a été mesuré avec les conditions expérimentales suivantes :

- 25      - Diffractomètre Siemens D5005, détecteur à scintillations,  
- Anticathode de cuivre ( $\lambda=1,5405 \text{ \AA}$ ), voltage 40 KV, intensité 40mA,

- 5 -

- Montage  $\theta$ - $\theta$ ,
- Domaine de mesures :  $5^\circ$  à  $30^\circ$ ,
- Incrémentation entre chaque mesure :  $0,02^\circ$ ,
- Temps de mesure par pas : 2s,
- 5 - Fentes variables :  $\nu 6$ ,
- Filtre  $K\beta$  (Ni),
- Pas de référence interne,
- Procédure de zéro avec les fentes Siemens,
- Données expérimentales traitées avec le logiciel EVA (version 5.0).

10 **EXEMPLE 1 : Forme cristalline  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril**

125 g du sel de tert-butylamine du perindopril obtenu selon le procédé décrit dans le brevet EP 0 308 341 sont dissous dans 1,68 l d'acétate d'éthyle portés au reflux.

La température de la solution est ensuite ramenée à  $60^\circ\text{C}$  en 2h30, puis refroidie jusqu'à température ambiante.

- 15 Le solide obtenu est collecté par filtration.

*Diagramme de diffraction X sur poudre :*

Le profil de diffraction des rayons X de la poudre (angles de diffraction) de la forme  $\alpha$  du sel de tert-butylamine du perindopril est donné par les raies significatives rassemblées dans le tableau suivant, avec l'intensité et l'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense).

20

Angle 2 $\theta$ ( $^\circ$ )	Distance inter-réticulaire d ( $\text{\AA}$ )	Intensité	Intensité relative (%)
7,680	11,50	390	8,8
8,144	10,85	230	5,2
9,037	9,78	4410	100
10,947	8,08	182	4,1
13,150	6,73	82	1,9
13,687	6,46	83	1,9
14,627	6,05	582	13,2

15,412	5,74	770	17,5
16,573	5,34	1115	25,3
17,357	5,10	340	7,7
18,109	4,89	193	4,4
19,922	4,45	306	6,9
20,609	4,31	375	8,5
21,412	4,15	226	5,1
21,832	4,07	217	4,9
22,158	4,01	483	11
22,588	3,93	386	8,8
23,323	3,81	107	2,4
24,200	3,67	448	10,2
24,727	3,60	137	3,1
25,957	3,43	125	2,8
26,932	3,31	75	1,7
27,836	3,20	197	4,5
28,966	3,08	129	2,9
29,213	3,05	117	2,7

**EXEMPLE 2 : Composition pharmaceutique**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 4 mg :

Composé de l'exemple 1 ..... 4 g

Hydroxypropylcellulose ..... 2 g

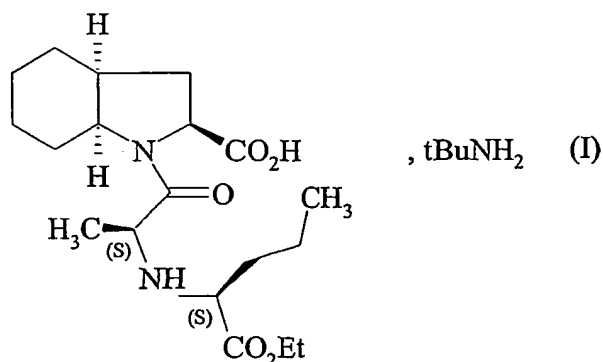
5 Amidon de blé ..... 10 g

Lactose ..... 100 g

Stéarate de magnésium ..... 3 g

Talc ..... 3 g

## REVENDICATIONS

1. Forme cristalline  $\alpha$  du composé de formule (I) :

caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distances inter-réticulaires d, d'angle de Bragg 2  $\theta$ , d'intensité et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

Angle 2 $\theta$ (°)	Distance inter-réticulaire d (Å)	Intensité	Intensité relative (%)
7,680	11,50	390	8,8
8,144	10,85	230	5,2
9,037	9,78	4410	100
10,947	8,08	182	4,1
13,150	6,73	82	1,9
13,687	6,46	83	1,9
14,627	6,05	582	13,2
15,412	5,74	770	17,5
16,573	5,34	1115	25,3
17,357	5,10	340	7,7
18,109	4,89	193	4,4
19,922	4,45	306	6,9
20,609	4,31	375	8,5
21,412	4,15	226	5,1
21,832	4,07	217	4,9
22,158	4,01	483	11

22,588	3,93	386	8,8
23,323	3,81	107	2,4
24,200	3,67	448	10,2
24,727	3,60	137	3,1
25,957	3,43	125	2,8
26,932	3,31	75	1,7
27,836	3,20	197	4,5
28,966	3,08	129	2,9
29,213	3,05	117	2,7

2. Procédé de préparation de la forme cristalline  $\alpha$  du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on porte à reflux une solution du sel de tert-butylamine du perindopril dans l'acétate d'éthyle, puis on refroidit progressivement jusqu'à cristallisation complète.
- 5 3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on utilise le composé de formule (I) obtenu par le procédé de préparation décrit dans le brevet EP 0 308 341.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que la concentration du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle est comprise entre 70 et 90 g/l.
- 10 5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisé en ce que la solution du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle à reflux est d'abord refroidie jusqu'à une température comprise entre 55 et 65°C à un rythme compris entre 5 et 10°C/h, puis jusqu'à température ambiante.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisé en ce que la solution du composé de formule I dans l'acétate d'éthyle estensemencée pendant l'étape de refroidissement à une température comprise entre 76 et 65 °C
- 15 7. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la solution du composé de formule (I) dans l'acétate d'éthyle à reflux est d'abord refroidie jusqu'à une température

comprise entre 55 et 65°C à un rythme compris entre 6 et 8°C/h, puis jusqu'à température ambiante.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 7, caractérisé en ce que le sel de tert-butylamine du perindopril qui est ainsi obtenu se présente sous forme de bâtonnets individualisés facilement filtrables.  
5
9. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif le composé selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9 utile pour la fabrication de médicaments utiles en tant qu'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I.  
10
11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 utile pour la fabrication de médicaments utiles dans le traitement des maladies cardiovasculaires.
12. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 9 à 11 caractérisée en ce qu'elle contient également un diurétique.
13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 caractérisée en ce que le diurétique est l'indapamide.  
15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/02167

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/42 A61K31/475 A61P9/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 308 341 A (ADIR ET COMPAGNIE) 22 March 1989 (1989-03-22) cited in the application claims 1-16; example 3D ----	1-13
A	EP 0 308 339 A (ADIR ET COMPAGNIE) 22 March 1989 (1989-03-22) claim 14 ----	1-13
A	EP 0 049 658 A (SCIENCE UNION ET CIE SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE) 14 April 1982 (1982-04-14) cited in the application claims 1-11 -----	1-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 October 2001

Date of mailing of the international search report

29/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter 1al Application No

PC., . R 01/02167

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 308341	A	22-03-1989	FR 2620709 A1 24-03-1989
			AT 59047 T 15-12-1990
			AU 2236288 A 23-03-1989
			CA 1336348 A1 18-07-1995
			CA 1338015 A1 30-01-1996
			DE 3861275 D1 24-01-1991
			DK 515188 A 18-03-1989
			EP 0308341 A1 22-03-1989
			GR 3001539 T3 23-11-1992
			IE 61453 B 02-11-1994
			JP 1110696 A 27-04-1989
			JP 1831914 C 29-03-1994
			JP 5043717 B 02-07-1993
			NZ 226224 A 26-09-1990
			OA 8915 A 31-10-1989
			PT 88527 A ,B 01-10-1988
			US 4914214 A 03-04-1990
			ZA 8806932 A 30-05-1989
EP 308339	A	22-03-1989	FR 2620703 A1 24-03-1989
			AT 75735 T 15-05-1992
			AU 2236188 A 23-03-1989
			DE 3870780 D1 11-06-1992
			DK 514988 A 18-03-1989
			EP 0308339 A1 22-03-1989
			ES 2033450 T3 16-03-1993
			GR 3005361 T3 24-05-1993
			HK 54996 A 03-04-1996
			IE 61009 B 07-09-1994
			JP 2191251 A 27-07-1990
			NZ 226223 A 26-09-1990
			OA 8954 A 30-11-1990
			PT 88528 A ,B 01-10-1988
			US 4935525 A 19-06-1990
			US 4954640 A 04-09-1990
			ZA 8806931 A 30-05-1989
EP 49658	A	14-04-1982	FR 2491469 A1 09-04-1982
			FR 2503155 A2 08-10-1982
			AT 7910 T 15-06-1984
			AU 542611 B2 28-02-1985
			AU 7594981 A 08-04-1982
			DD 201783 A5 10-08-1983
			DE 3164201 D1 19-07-1984
			DK 434381 A ,B, 03-04-1982
			EG 15361 A 30-04-1987
			EP 0049658 A1 14-04-1982
			ES 505999 D0 16-04-1983
			ES 8305723 A1 16-07-1983
			FI 813034 A ,B, 03-04-1982
			GR 75016 A1 12-07-1984
			HU 185147 B 28-12-1984
			IE 51821 B1 01-04-1987
			IL 63940 A 30-06-1985
			JP 1032239 B 29-06-1989
			JP 1712706 C 27-11-1992
			JP 57091974 A 08-06-1982
			KR 8601875 B1 24-10-1986

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/02167

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 49658	A	LT 2504 R3	15-02-1994
		LU 88262 A9	03-02-1994
		LV 5484 A3	10-03-1994
		MX 6654 E	01-10-1985
		NO 813339 A ,B,	05-04-1982
		NZ 198535 A	28-09-1984
		OA 6914 A	31-05-1983
		PH 17516 A	13-09-1984
		PT 73755 A ,B	01-11-1981
		SU 1153827 A3	30-04-1985
		US 4508729 A	02-04-1985
		US 4565819 A	21-01-1986
		US 4644008 A	17-02-1987
		US 4616029 A	07-10-1986
		US 4616031 A	07-10-1986
		US 4616030 A	07-10-1986
		YU 236681 A1	30-09-1983
		ZA 8106844 A	29-09-1982

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No  
PCIR 01/02167

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D209/42 A61K31/475 A61P9/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 308 341 A (ADIR ET COMPAGNIE) 22 mars 1989 (1989-03-22) cité dans la demande revendications 1-16; exemple 3D ----	1-13
A	EP 0 308 339 A (ADIR ET COMPAGNIE) 22 mars 1989 (1989-03-22) revendication 14 ----	1-13
A	EP 0 049 658 A (SCIENCE UNION ET CIE SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE) 14 avril 1982 (1982-04-14) cité dans la demande revendications 1-11 -----	1-13

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

\*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

\*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

\*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

\*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

\*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 octobre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/10/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Herz, C

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs : nombres de familles de brevets

Dem internationale No

PCT/FR 01/02167

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 308341	A	22-03-1989	FR 2620709 A1	24-03-1989
			AT 59047 T	15-12-1990
			AU 2236288 A	23-03-1989
			CA 1336348 A1	18-07-1995
			CA 1338015 A1	30-01-1996
			DE 3861275 D1	24-01-1991
			DK 515188 A	18-03-1989
			EP 0308341 A1	22-03-1989
			GR 3001539 T3	23-11-1992
			IE 61453 B	02-11-1994
			JP 1110696 A	27-04-1989
			JP 1831914 C	29-03-1994
			JP 5043717 B	02-07-1993
			NZ 226224 A	26-09-1990
			OA 8915 A	31-10-1989
			PT 88527 A ,B	01-10-1988
			US 4914214 A	03-04-1990
			ZA 8806932 A	30-05-1989
EP 308339	A	22-03-1989	FR 2620703 A1	24-03-1989
			AT 75735 T	15-05-1992
			AU 2236188 A	23-03-1989
			DE 3870780 D1	11-06-1992
			DK 514988 A	18-03-1989
			EP 0308339 A1	22-03-1989
			ES 2033450 T3	16-03-1993
			GR 3005361 T3	24-05-1993
			HK 54996 A	03-04-1996
			IE 61009 B	07-09-1994
			JP 2191251 A	27-07-1990
			NZ 226223 A	26-09-1990
			OA 8954 A	30-11-1990
			PT 88528 A ,B	01-10-1988
			US 4935525 A	19-06-1990
			US 4954640 A	04-09-1990
			ZA 8806931 A	30-05-1989
EP 49658	A	14-04-1982	FR 2491469 A1	09-04-1982
			FR 2503155 A2	08-10-1982
			AT 7910 T	15-06-1984
			AU 542611 B2	28-02-1985
			AU 7594981 A	08-04-1982
			DD 201783 A5	10-08-1983
			DE 3164201 D1	19-07-1984
			DK 434381 A ,B,	03-04-1982
			EG 15361 A	30-04-1987
			EP 0049658 A1	14-04-1982
			ES 505999 D0	16-04-1983
			ES 8305723 A1	16-07-1983
			FI 813034 A ,B,	03-04-1982
			GR 75016 A1	12-07-1984
			HU 185147 B	28-12-1984
			IE 51821 B1	01-04-1987
			IL 63940 A	30-06-1985
			JP 1032239 B	29-06-1989
			JP 1712706 C	27-11-1992
			JP 57091974 A	08-06-1982
			KR 8601875 B1	24-10-1986

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem Internationale No

PC1/1R 01/02167

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 49658 A		LT 2504 R3	15-02-1994
		LU 88262 A9	03-02-1994
		LV 5484 A3	10-03-1994
		MX 6654 E	01-10-1985
		NO 813339 A ,B,	05-04-1982
		NZ 198535 A	28-09-1984
		OA 6914 A	31-05-1983
		PH 17516 A	13-09-1984
		PT 73755 A ,B	01-11-1981
		SU 1153827 A3	30-04-1985
		US 4508729 A	02-04-1985
		US 4565819 A	21-01-1986
		US 4644008 A	17-02-1987
		US 4616029 A	07-10-1986
		US 4616031 A	07-10-1986
		US 4616030 A	07-10-1986
		YU 236681 A1	30-09-1983
		ZA 8106844 A	29-09-1982